

4,6-Dioxo-4H,6H-pyrano[3,2- g]quinoline-2,8-dicarbocyclic Acids**Publication number:** BE866622**Publication date:** 1978-11-03**Inventor:****Applicant:** FISONS LTD**Classification:**

- **international:** C07D215/48; C07D311/24; C07D491/04; C07D491/052;
C07D215/00; C07D311/00; C07D491/00; (IPC1-7):
C07D491/02

- **European:** C07D215/48; C07D311/24; C07D491/04

Application number: BE19780187322 19780502**Priority number(s):** GB19770018597 19770504**Also published as:**

GB2022078 (A)



CY1279 (A)



FI70899C (C)



FI70899B (B)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for BE866622

Abstract of corresponding document: **GB2022078**

Novel compounds of formula I in which an adjacent pair of R5, R6, R7 and R8 form a chain -COCH=CE-O-, and the remainder R5, R6, R7 and R8, which may be the same or different, each represent hydrogen, hydroxy, alkyl, halogen, alkenyl, alkoxy, or -NR1R2 in which R1 and R2, which are the same or different, are each hydrogen or alkyl, Rg is hydrogen, alkyl, alkenyl or phenyl-alkyl, and E is -COOH, a 5- tetrazolyl group or an (N-tetrazol-5-yl) carboxamido group, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, show pharmaceutical, e.g. anti-allergic activity. Numerous processes for their preparation are disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



BREVET D'INVENTION

N° 866.622

Classif. Internat.: C 07 D / A 61 K

Mis en lecture le:

03 -11- 1978

Le Ministre des Affaires Economiques,*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 2 mai 1978 à 15 h.58**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : FISONS LIMITED,
Fison House, 9 Grosvenor Street, London, (Grande-Bretagne),*

*repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,**un brevet d'invention pour: Nouvelles pyranoquinoléinones,*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande-Bretagne le 4 mai 1977, n° 18597/77
et le 4 novembre 1977, n° 45865/77.*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 3 novembre 1978.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

A. SCHURMANS

866622

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

FISONS LIMITED

p o u r

Nouvelles pyranoquinoléinones.

Demandes de brevets anglais n° 18597/77 du 4 mai 1977 et n° 45865/77
du 4 novembre 1977 en sa faveur

MDB.3F

7

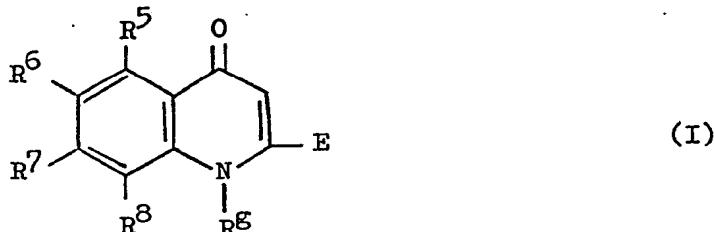
18597/77...

142/878

La présente invention se rapporte à de nouvelles pyranoquinoléinones, à des compositions en contenant et à des procédés pour les préparer.

L'invention a pour objet les composés de formule:

5



10

où deux des symboles R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ adjacents forment une chaîne -COCH=CE-O- et chacun des autres de ces symboles, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxyle, alkyle, alkényle ou alkoxy ou bien un radical -NR¹R² où chacun des symboles R¹ et R², identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 R^G représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou phénylalkyle, et

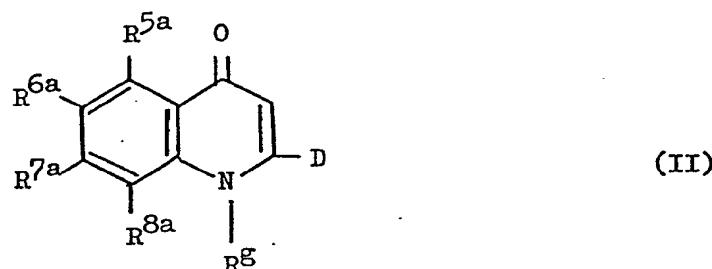
E représente un radical carboxyle, 5-tétrazolyle ou (N-tétrazol-5-yl)carboxamido,

25 ainsi que leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet un procédé pour préparer un composé de formule I ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, suivant lequel:

(a) on prépare un composé de formule I où E représente 30 un radical carboxyle par hydrolyse ou oxydation sélective d'un composé de formule:

35



40

où R^8 a la signification indiquée précédemment,

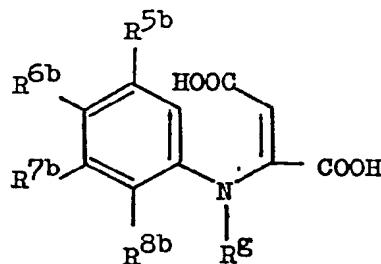
R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} et R^{8a} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} et R^{8a} adjacents peuvent représenter une

5 chaîne de formule: $-COCH=C(D^1)O-$, et

D et/ou D^1 représentent des radicaux hydrolysables ou oxydables en radicaux carboxyle, l'autre éventuel de ces symboles représentant un radical carboxyle,

(b) on prépare un composé de formule I où E représente
10 un radical carboxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule::

15

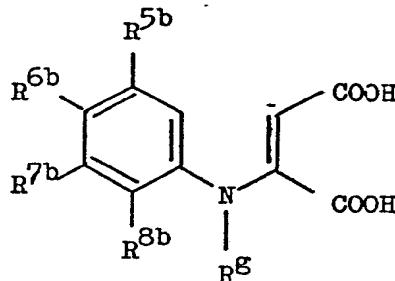


(III)

20

ou

25



(IV)

30

où R^8 a la signification indiquée précédemment et

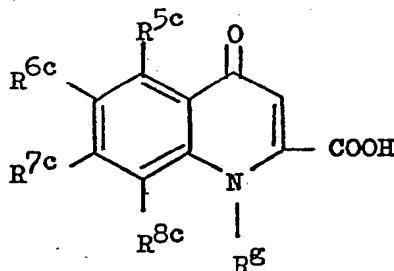
R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} et R^{8b} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} et R^{8b} adjacents peuvent représenter un atome

35 d'hydrogène et un radical $-O-C(COOH)=CH-COOH$,

(c) on prépare un composé de formule I où E représente un radical carboxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule:

40

5



(V)

10 où R^8 a la signification indiquée précédemment, et
 R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} adjacents ne forment pas une chaîne $-COCH=C(COOH)-O-$, mais représentent la paire de radicaux:

15 (i) $-COCH_2CO-COR''$ ou $-COCH=C(COOH)-NL^1L^2$, ou un dérivé convenable d'un tel radical, et $-OM$ ou un atome d'halogène ou bien

(ii) $-H$ et $-O-C(COR'')=CH-COR''$

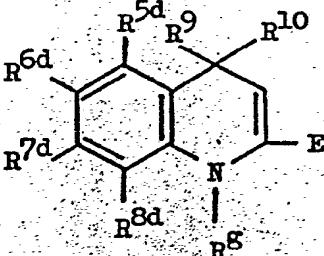
20 R'' représentant un radical $-OM$ ou un radical hydrolysable en un tel radical,

chacun des symboles L^1 et L^2 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical aryle ou alkyle ou bien ces symboles formant ensemble une chaîne alkylène saturée ou non, et

25 M représentant un atome d'hydrogène ou de métal alcalin, après quoi, si la chose est nécessaire ou désirée, on hydrolyse le radical $-COR''$ pour former un radical $-COOM$,

(d) on convertit en un composé correspondant de formule I un composé ou ester de composé de formule:

30



(VI)

35

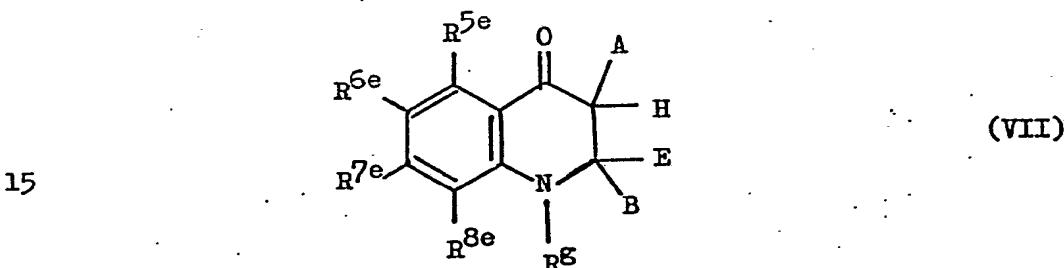
où R^8 et E ont les significations indiquées précédemment,
40 R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} et R^{8d} ont les significations indiquées à pro-

pos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} et R^{8d} adjacents peuvent représenter la chaîne $-C(R^9R^{10})=CE-0-$,

5 au moins l'une des paires de radicaux R^9 et R^{10} représente un radical $=S$ ou bien une chaîne $-S(CH_2)_nS-$ où n représente 2 ou 3, cependant que l'autre paire de radicaux R^9 , R^{10} peut représenter un radical $=0$,

(e) on élimine sélectivement les radicaux A et B d'un composé ou ester de composé de formule:

10



15

où R^8 et E ont les significations indiquées précédemment,

20 R^{5e} , R^{6e} , R^{7e} et R^{8e} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5e} , R^{6e} , R^{7e} et R^{8e} adjacents peuvent représenter une chaîne $-COCHA-CBE-0-$, et

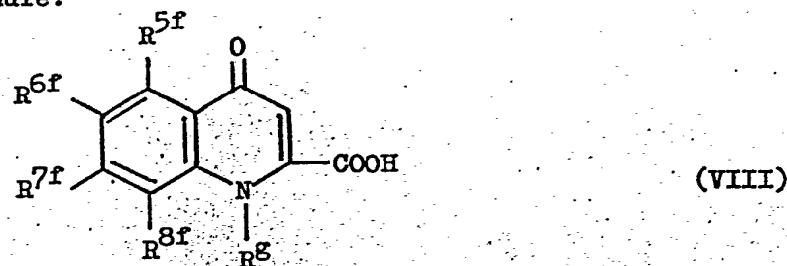
25 dans au moins l'une des paires de symboles A et B, tant A que B représentent un atome d'hydrogène ou bien l'un des symboles A et

B représente un atome d'hydrogène et l'autre un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, cependant que dans l'autre paire de symboles A et B peuvent représenter ensemble une double liaison,

(f) on prépare un composé de formule I où E représente

30 un radical carboxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule:

35



40

où R^8 a la signification indiquée ci-dessus et
 R^{5f} , R^{6f} , R^{7f} et R^{8f} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5f} , R^{6f} , R^{7f} et R^{8f} adjacents, plutôt que de représenter une chaîne $-COCH=C(COOH)-O-$, représentent la paire de radicaux $-COCH(SOR^{10})-CH(OH)-COOR"$, et $-OM$,
 R'' et M ayant les significations indiquées précédemment et R^{10} représentant un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone,

10 10 (g) on prépare un composé de formule I où E représente un radical 5-tétrazolyle par réaction du composé correspondant de formule I où E représente un radical cyano, avec un azide dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction ou bien,

15 15 (h) on prépare un composé de formule I où E représente un radical (N-tétrazol-5-yl)carboxamido par réaction avec le 5-aminotétrazole du composé correspondant de formule I où E représente un radical carboxyle ou bien un radical halogénure d'acide, ester ou anhydride mixte,

20 20 après quoi, si la chose est nécessaire ou désirée, on hydrolyse l'ester du composé de formule I et/ou on convertit le composé de formule I en un dérivé pharmaceutiquement acceptable.

Dans le procédé (a), le radical D de la formule peut être, par exemple, un radical ester, halogénure d'acide, amide ou nitrile qu'il est possible d'hydrolyser en un radical carboxyle. L'hydrolyse peut être effectuée suivant les techniques classiques, par exemple dans des conditions modérément basiques, notamment au moyen de carbonate de sodium, d'hydroxyde de sodium ou de bicarbonate de sodium, ou dans des conditions acides, notamment au moyen d'un mélange de dioxane aqueux et d'acide chlorhydrique ou de bromure d'hydrogène dans de l'acide acétique. L'hydrolyse peut être exécutée à une température d'environ 25 à 120°C suivant la nature des composés utilisés. En variante, le radical D peut être un radical alkyle, par exemple un radical alkyle inférieur tel que méthyle, un radical hydroxyméthyle, un radical aralkényle, par exemple styrole, un radical acyle, par exemple alcanoyle inférieur tel que acétyle, ou un radical formyle. L'oxydation peut être exécutée dans des conditions classiques qui ne modifient pas autrement la molécule au point de rendre antiéconomique le rendement en le produit recherché. et,

666600

par exemple, un radical alkyle ou un radical hydroxyméthyle peut être oxydé au moyen de dioxyde de sélénium, par exemple au reflux dans le dioxane aqueux, ou au moyen d'acide chromique, par exemple au reflux dans l'acide acétique aqueux. Les radicaux aralkényle peuvent être oxydés au moyen, par exemple, de permanganate de potassium neutre ou alcalin dans de l'éthanol aqueux, cependant que les radicaux acyle peuvent être oxydés au moyen, par exemple, d'acide chromique ou d'un hypochlorite aqueux, comme l'hypochlorite de sodium. Le radical formyle peut être oxydé au moyen, par exemple, d'acide chromique ou d'oxyde d'argent.

Dans le procédé (b), la cyclisation peut être effectuée par réaction du composé de formule III ou IV avec un agent de cyclisation comme un agent de déshydratation tel que l'acide chlorosulfonique, sulfurique ou polyphosphorique. La réaction est de préférence effectuée en milieu anhydre et peut être exécutée à une température d'environ 25 à 150°C, mais de préférence de 75 à 150°C. La Demanderesse a découvert que le dérivé d'acide maléique de formule IV s'isomérise en le dérivé d'acide fumarique correspondant de formule III lorsque de l'acide polyphosphorique est utilisé pour la cyclisation de ces composés en composé de formule I, ce qui permet d'atteindre un rendement satisfaisant en le composé de formule I à partir d'un mélange à première vue non satisfaisant de composés de formules III et IV. Les composés de formule III peuvent également être cyclisés sous l'effet d'une température élevée, par exemple de 200 à 250°C, éventuellement en présence d'un solvant à haut point d'ébullition qui est inerte dans les conditions de la réaction, par exemple l'éther diphénylique.

Dans le procédé (c)(i), lorsque l'un des radicaux adjacents représentés par deux des symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} est un radical $-OM$, la cyclisation peut être exécutée par chauffage en milieu basique ou neutre. Il est cependant préférable d'effectuer la cyclisation en présence d'un acide tel que l'acide chlorhydrique et dans un solvant qui est inerte dans les conditions de la réaction, comme l'éthanol. La réaction peut être effectuée à une température d'environ 20 à 150°C. Le radical $-COR"$ est de préférence un radical ester et, par exemple, $R"$ peut représenter un radical alkoxy inférieur. Lorsque l'un des radicaux adjacents est un radical $-COCH=C(COOH)-NL^1L^2$, le dérivé

du radical carboxyle peut être un radical $-CONLL^1L^2$ où L^1 et L^2 ont les significations indiquées précédemment. Il est préférable que L^1 et L^2 représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux phényle ou alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou bien 5 représentent ensemble une chaîne alkylène à 4 ou 5 atomes, par exemple forment un cycle de pipéridine avec l'atome d'azote. Lorsque l'un de deux symboles adjacents représente un atome d'halogène, la cyclisation peut être effectuée dans un solvant inerte dans les conditions de la réaction, qui est de 10 préférence un solvant polaire à haut point d'ébullition comme la pyridine, le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphoramide. La réaction est de préférence effectuée au moyen d'une base forte, comme un hydrure de métal alcalin, par exemple l'hydrure de sodium. La réaction est de préférence exécutée à une température d'environ 80 à 200°C en l'absence d'oxygène libre, par 15 exemple dans une atmosphère inerte telle qu'une atmosphère d'azote.

La cyclisation du procédé (c)(ii) peut être effectuée par réaction du composé de formule V avec un agent de cyclisation comme un agent de déshydratation tel que l'acide 20 chlorosulfonique, polyphosphorique ou sulfurique. La réaction est de préférence exécutée en milieu anhydre et peut être menée à une température de 0 à 100°C. En variante, la cyclisation peut être assurée par conversion des radicaux carboxyle libres 25 du composé de formule V en radicaux halogénure d'acyle, puis par une réaction intramoléculaire de Friedel-Crafts de l'halogénure d'acide résultant.

Dans le procédé (d), lorsque R^9 et R^{10} représentent ensemble une chaîne $-S-(CH_2)_n-S-$, la conversion peut comprendre 30 une hydrolyse oxydante et être effectuée dans un solvant organique polaire aqueux comme l'éthanol, l'acétone ou le tétrahydrofurane aqueux. L'hydrolyse oxydante peut être exécutée en présence d'un agent oxydant comme le chlorure mercurique, un N-halogénosuccinimide tel que le N-bromosuccinimide ou le N- 35 chlorosuccinimide, un peracide tel que l'acide périodique ou le p-toluenesulfonechloramide éventuellement salifié. Dans le cas du chlorure mercurique, la réaction peut être effectuée en présence d'une base, comme l'oxyde mercurique, le carbonate de cadmium ou le carbonate de calcium. Les N-halogénosuccinimides 40 peuvent être utilisés isolément ou en présence d'un sel d'ar-

888822

gent, comme le perchlorate d'argent ou le nitrate d'argent. La réaction peut avantageusement être menée à une température d'environ 15 à 100°C.

Lorsque R⁹ et R¹⁰ représentent ensemble un radical =S, la conversion peut comprendre une hydrolyse (oxydante) et être effectuée en présence, comme catalyseur, d'un composé de métal lourd comme un composé d'un métal du groupe Ib, IIb ou IIIb du tableau périodique des éléments. Des composés appropriés sont les composés du mercure, du thallium et de l'argent, par exemple l'acétate ou le chlorure de mercure (II), le trifluoroacétate de thallium (III) ou l'oxyde d'argent. La réaction peut être exécutée en présence d'eau et d'un système solvant organique, par exemple d'acétone et d'acide acétique, d'alcanols, de tétrahydrofurane et de méthanol ou bien de tétrahydrofurane. En variante, la conversion peut être assurée par alkylation, puis hydrolyse. Dans de tels cas, la conversion peut être effectuée au moyen (i) d'un sulfonate ou halogénure d'alkyle (comme l'iodure de méthyle) dans un solvant humide tel que l'acétone, (ii) d'un fluorosulfonate d'alkyle et d'eau dans du dioxyde de soufre ou (iii) d'un fluoroborate de trialkyloxonium, puis d'hydroxyde de sodium aqueux.

Dans le procédé (e), lorsque A et B représentent tous deux des atomes d'hydrogène, la réaction est une déshydrogénéation et peut être effectuée par oxydation au moyen d'un agent oxydant modéré, comme le dioxyde de sélénium, le noir de palladium, le chloranile, le tétraacétate de plomb ou le perchlorate de triphénylméthyle. En variante, la déshydrogénéation d'un composé de formule VII où A et B représentent tous deux des atomes d'hydrogène peut être exécutée indirectement par halogénéation, puis déshydrohalogénéation, par exemple par réaction avec du N-bromo-succinimide ou du bromure de pyridinium perbromé conduisant à un composé de formule VII où A représente un atome d'halogène et B un atome d'hydrogène, qui est ensuite soumis à une déshydrobromation. Lorsque l'un des symboles A et B représente un radical hydroxyle, la déshydratation peut être catalysée au moyen d'un acide, comme l'acide sulfurique ou oxalique, au moyen d'une base, comme l'hydroxyde de potassium, au moyen d'un sel, comme l'hydrogénosulfate de potassium, ou encore au moyen de N-bromo-succinimide. La réaction peut être effectuée dans un solvant inerte dans les conditions de réaction, par exemple dans un hy-



drocarbure halogéné, le xylène ou l'acide acétique glacial. La réaction peut être effectuée à une température élevée, par exemple de 20 à 150°C.

La cyclisation du procédé (f) peut être effectuée dans un solvant inerte dans les conditions de réaction, par exemple dans l'éther diéthylique ou le benzène. Si la chose est désirée, la réaction peut également être effectuée en présence d'un acide de Lewis, comme le trifluorure de bore. La réaction est de préférence exécutée à une température de 10 à 120°C en présence d'une base organique, comme la pipéridine.

Des solvants convenables qui sont inertes dans les conditions de la réaction du procédé (g) sont notamment ceux qui dissolvent les deux réactifs, comme il en est du N,N-diméthylformamide. D'autres solvants convenables sont le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, le diéthylglycol et l'éthylméthylglycol. La réaction est de préférence exécutée à une température d'environ 20 à 130°C pendant environ 1 à 20 heures. L'azide pour la réaction est de préférence l'azide d'ammonium ou un azide de métal alcalin, comme l'azide de sodium ou de lithium, cependant d'autres azides, par exemple l'azide d'aluminium ou les azides de bases azotées tels que les azides de mono-, di-, tri- et tétraméthylammonium, anilinium, morpholinium et pipéridinium peuvent également être utilisés, si la chose est désirée. Lorsque l'azide n'est pas un azide de métal alcalin, il peut être préparé dans le mélange de réaction par double décomposition. Si la chose est désirée, la réaction peut être effectuée en présence d'un accepteur d'électrons, comme le chlorure d'aluminium, le trifluorure de bore, l'acide éthylsulfonique ou l'acide benzénésulfonique. Plutôt que d'être exécutée dans les conditions ci-dessus, la réaction peut être effectuée au moyen d'acide hydrazoïque (ou azide d'hydrogène) à une température d'environ 20 à 150°C dans un solvant convenable sous une pression supérieure à celle de l'atmosphère. Lorsque l'azide n'est pas l'acide hydrazoïque et est, par exemple, l'azide de sodium, le produit de la réaction est le sel de tétrazole correspondant. Ce sel peut aisément être converti en l'acide libre par réaction avec un acide fort, comme l'acide chlorhydrique.

Dans le procédé (h), l'anhydride est de préférence un anhydride mixte du type de ceux qui se scindent préférentiellement pour donner, comme principal produit, le chromonecar-

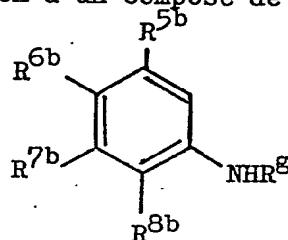
0000022

boxamidotétrazole recherché lors de la réaction avec le 5-amino-tétrazole. Des exemples d'acides appropriés dont peut dériver l'anhydride mixte sont les acides sulfoniques, comme l'acide benzènesulfonique, les acides carboxyliques à encombrement stériques, comme l'acide pivalique, isovalérique, diéthylacétique ou triphénylacétique, et les acides alkoxyformiques, comme un acide alkoxyformique à radical alkoxy inférieur tel que l'acide éthoxyformique ou isobutoxyformique.. Lorsque la réaction est effectuée avec un halogénure d'acide, celui-ci est avantageusement un chlorure d'acide. La réaction est de préférence menée en milieu anhydre dans un solvant qui ne réagit ni avec le 5-amino-tétrazole, ni avec l'anhydride mixte ou l'halogénure d'acide, par exemple dans la pyridine ou le diméthylformamide. Cependant, lorsque la réaction est exécutée dans un solvant non basique comme le diméthylformamide, le mélange comprend de préférence aussi en proportion adéquate un accepteur d'acide tel que la triéthylamine. La réaction est de préférence effectuée à une température d'environ -15 à +20°C. Lorsque la réaction est effectuée avec un ester, la Demanderesse préfère prendre un ester alkylique inférieur et exécuter la réaction dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction, par exemple dans l'acide acétique glacial, à une température d'environ 100 à 150°C. Lorsque la réaction est effectuée au départ d'un composé de formule I où E représente un radical carboxyle, elle peut être menée par chauffage du composé de formule I et du 5-amino-tétrazole dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction, par exemple dans le diméthylacétamide, à une température de 100 à 200°C. En variante, la réaction peut être exécutée en présence d'un agent de condensation, comme le N,N'-carbonyldiimidazole ou le dicyclohexylcarbodiimide, dans un solvant aprotique, comme le diméthylformamide, à une température d'environ 10 à 40°C.

Les composés de départ pour le procédé (b) peuvent s'obtenir par réaction d'un composé de formule:

35

40



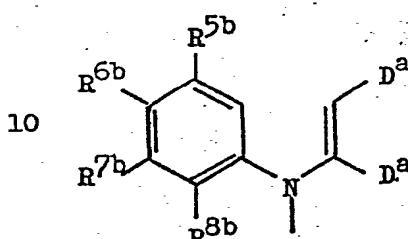
(IX)

où R^5 , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} et R^{8b} ont les significations indiquées précédemment,

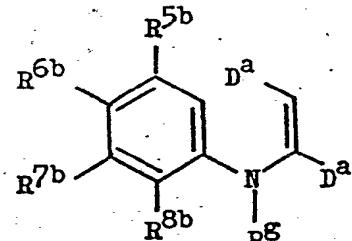
avec un composé de formule:



5 où D^a représente un radical ester, pour la formation d'un mélange de composés de formules:



15 (XI)



(XII)

où R^5 , D^a , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} et R^{8b} ont les significations indiquées précédemment.

Les composés de formules XI et XII peuvent être hydrolysés en composés de formules IV et III. En variante, il est possible de convertir les radicaux D^a des composés de formules XI et XII suivant les techniques classiques en divers radicaux D et de cycliser les composés résultants dans les conditions indiquées à propos du procédé (b) ci-dessus pour obtenir un composé de formule II. Suivant une autre variante qui est préférée, on peut cycliser les composés de formules XI et XII dans les conditions mentionnées à propos du procédé (b) ci-dessus pour obtenir un composé de formule II où D représente un radical ester, puis utiliser le composé résultant de formule II lui-même dans le procédé (a) ou bien convertir le radical D en un autre radical D, par exemple en un radical halogénure d'acide, amide ou nitrile, suivant les techniques classiques.

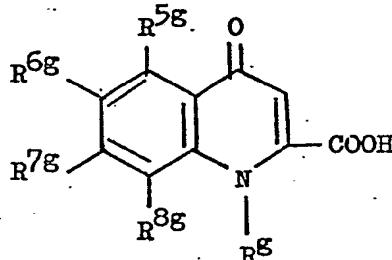
Le fumarate isomère de formule XII (ou le composé correspondant dans la formule duquel le radical D^a a été converti en un radical D) est le seul isomère susceptible de se cycliser pour donner les composés recherchés de formule II. La proportion entre les deux isomères peut être aisément déterminée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et la Demanederesse a découvert que, de manière générale, le dérivé d'acide fumarique recherché ne constitue qu'une proportion mineure du

Secteur 22

mélange des isomères formé durant la réaction.

Les composés de formule V où deux des symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} adjacents représentent un radical $-COCH_2COCOR'$ et un radical $-OM$ ou un atome d'halogène peuvent s'obtenir par réaction d'un composé ou ester de composé de formule:

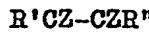
10



(XIII)

20

15 où R^8 a la signification indiquée précédemment, et R^{5g} , R^{6g} , R^{7g} et R^{8g} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5g} , R^{6g} , R^{7g} et R^{8g} adjacents, plutôt que de représenter une chaîne $-COCH=CH(COOH)-O-$ représentent un radical $-COCH_3$ et un radical $-OM$ ou un atome d'halogène, M ayant la signification indiquée précédemment, avec un composé de formule:



(XIV)

où R'' a la signification indiquée précédemment,

25 R' représente un substituant labile convenable, par exemple un atome d'halogène ou un radical alkoxy, amino, alkylamino, amino substitué (par exemple arylsulfonylamino) ou alkylamino substitué, réagissant avec le carbanion du radical $-COCH_3$ du composé de formule XIII, et

30 chaque symbole Z représente un atome d'oxygène de fonction carbonyle ou bien l'un des symboles Z représente deux atomes d'halogène et l'autre représente un atome d'oxygène de fonction carbonyle, après quoi si la chose est nécessaire, on hydrolyse le composé 35 résultant pour obtenir un composé de formule V. Les composés préférés de formule XIV sont les oxalates de dialkyle, comme l'oxalate de diéthyle.

40 Les composés de formule V comprenant un radical $-COCH=C(COOH)-NL^1L^2$ ou l'un de ses dérivés peuvent s'obtenir à partir de composés connus en un ou plusieurs stades suivant des

3000022

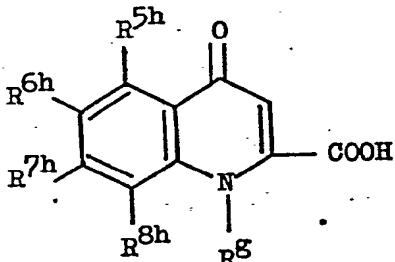
procédés connus.

Les composés de formule II peuvent s'obtenir comme décrit plus haut ou par un procédé analogue au procédé (c)(i).

En variante, les composés de formule II, par exemple 5 les halogénures d'acide, amides et nitriles, peuvent s'obtenir à partir de composés de formule I suivant les techniques classiques, par exemple par réaction d'un ester du composé de formule I avec de l'ammoniac pour la formation de l'amide, puis par déshydratation de l'amide pour la formation du nitrile.

10 Les composés de formule V portant en positions adjacentes un atome d'hydrogène et un radical $-O-C(COR'')=CH-COR''$ peuvent s'obtenir par réaction d'un composé ou ester de composé de formule:

15



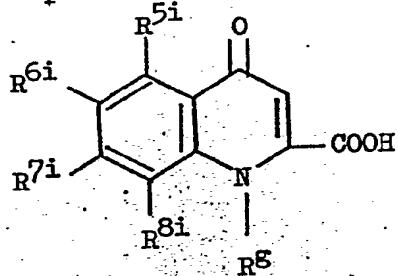
(XV)

20

où R^{5h}, R^{6h}, R^{7h} et R^{8h} ont les significations indiquées à propos de R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ ci-dessus si ce n'est que deux des symboles R^{5h}, R^{6h}, R^{7h} et R^{8h} adjacents, plutôt que de représenter 25 une chaîne $-COCH=C(COOH)-O-$, représentent un atome d'hydrogène et un radical hydroxyle, avec un acétylénedicarboxylate de dialkyle de manière classique, puis, si nécessaire, par hydrolyse du produit de réaction.

Les composés de formule VIII peuvent s'obtenir par 30 réaction d'un composé ou ester de composé de formule:

55



(XVI)

où R⁸ a la signification indiquée précédemment, et 40 R⁵ⁱ, R⁶ⁱ, R⁷ⁱ et R⁸ⁱ ont les significations indiquées à pro-

066820

- pos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus si ce n'est que deux des symboles R^{5i} , R^{6i} , R^{7i} et R^{8i} adjacents, plutôt que de représenter une chaîne $-COCH=C(COOH)-O-$, représentent un radical hydroxyle et un radical $-COO$ -alkyle,
- 5 avec un anion de méthylalkylsulfoxyde, par exemple l'anion du diméthylsulfoxyde, et on fait réagir le dérivé 0-hydroxy-2-alkylsulfinylé résultant avec de l'acide glyoxalique ou un de ses esters.

Les composés de formule I où E représente un radical cyano peuvent s'obtenir par déshydratation du pyranoquinoléino-neamide correspondant au moyen, par exemple, d'oxychlorure de phosphore comme agent de déshydratation. La réaction est de préférence effectuée dans un mélange comprenant au moins 1 équivalent molaire d'agent de déshydratation par mole de pyranoquinoléinoneamide. Lorsque l'agent de déshydratation réagit avec l'un des radicaux représentés par R^5 , R^6 , R^7 et R^8 (par exemple lorsqu'un de ces radicaux comprend un radical hydroxyle), il convient de prendre suffisamment d'agent de déshydratation pour permettre la réaction secondaire aussi bien que la réaction principale. Si la chose est désirée, la réaction peut être effectuée en présence d'un agent accepteur d'acide, comme la triéthylamine. La réaction peut être menée en présence d'un solvant, comme le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, la pyridine, le benzène ou l'hexaméthylphosphoramide, ou bien dans un excès de l'agent de déshydratation, comme milieu de réaction. La réaction peut être effectuée à une température d'environ 0 à 200°C suivant la nature de l'agent de déshydratation. Dans le cas de l'oxychlorure de phosphore, la température est de préférence de 0 à 100°C.

30 Les chromoneamides de départ peuvent s'obtenir par réaction d'un ester de pyranoquinoléinone correspondant avec de l'ammoniac suivant les techniques classiques pour la production d'amides à partir d'esters, par exemple dans un alcanol comme solvant à une température de 0 à 120°C.

35 Les composés de formules VI, VII, IX, XIII, XIV, XV et XVI sont connus ou bien peuvent être préparés à partir de composés connus suivant les techniques classiques.

40 Les procédés décrits plus haut permettent d'obtenir les composés de formule I et leurs dérivés. Il entre également dans le cadre de l'invention de traiter les dérivés ainsi obte-

000022

nus en vue d'en dégager le composé libre de formule I ou bien de convertir un dérivé en un autre.

Les composés de formule I et les intermédiaires pour leur synthèse peuvent être isolés des mélanges de réaction suivant les techniques habituelles.

Des dérivés pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I sont notamment les sels pharmaceutiquement acceptables et, lorsque E dans la formule représente un radical carboxyle, les esters et amides du radical acide carboxylique en position 2. Des sels convenables sont les sels d'ammonium, de métaux alcalins (par exemple de sodium, de potassium et de lithium) et de métaux alcalino-terreux (par exemple de calcium ou de magnésium), ainsi que les sels formés avec des bases organiques appropriées comme les sels formés avec l'hydroxylamine, des alkylamines inférieures telles que la méthylamine ou l'éthylamine, des alkylamines inférieures substituées telles que des alkylamines hydroxylées comme la tris(hydroxyméthyl)méthylamine ou des composés hétérocycliques azotés monocycliques simples comme la pipéridine ou la morpholine. Des esters apprêts sont notamment les esters alkyliques inférieurs simples comme l'ester éthylique, les esters issus d'alcools contenant des radicaux basiques comme des di(alkyl inférieur)aminoalcanols, tels que l'ester β -(diéthylamino) éthylique et les esters acyloxyalkyliques comme les esters (acyloxy inférieur)(alkyliques inférieurs) tels que l'ester pivaloyloxyméthylique, outre les bis-esters issus de composés dihydroxylés, par exemple d'un éther di(hydroxyalkylique inférieur) tel que l'ester bis-2-oxapropane-1,3-diyllique. Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des esters basiques ainsi que des composés dans la formule desquels l'un des symboles R^5 , R^6 , R^7 et R^8 représente un radical $-NR^1R^2$, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, oxalates, maléates ou fumarates, conviennent également. Les esters peuvent être préparés de manière classique, à savoir par estérification ou transestérification. Les amides peuvent, par exemple, être non substitués ou porter un ou deux radicaux alkyle de 1 à 6 atomes de carbone et peuvent s'obtenir suivant les techniques classiques, par exemple par réaction d'un ester de l'acide correspondant avec l'ammoniac ou une amine convenable.

40 Les composés de formule I et leurs dérivés pharmaceutiques

300620

tiquement acceptables sont utiles en raison de leur activité pharmacologique chez les animaux et en particulier du fait qu'ils inhibent le dégagement et/ou l'effet des médiateurs pharmacologiques qui résultent de la combinaison *in vivo* de certains types d'anticorps et d'antigènes spécifiques, par exemple de la combinaison d'un anticorps réaginique avec un antigène spécifique (voir exemple 27 du brevet anglais n° 1.292.601). Les nouveaux composés se sont de plus révélés avoir un effet sur l'arc réflexe chez les animaux expérimentaux et l'homme et, en particulier, des réflexes associés au fonctionnement des poumons. Chez l'homme, les modifications tant subjectives qu'objectives résultant de l'inhalation d'un antigène spécifique par un sujet sensibilisé sont inhibées lors de l'administration préalable des nouveaux composés. Ainsi, ces nouveaux composés sont indiqués pour le traitement des obstructions réversibles des voies aériennes et/ou pour empêcher la sécrétion d'un excès de mucosité. Les nouveaux composés conviennent également pour le traitement de l'asthme allergique appelé également "asthme intrinsèque" (pour lequel aucune sensibilité à un antigène extrinsèque n'a pu être démontrée), de la bronchite, de la toux et des obstructions nasales et bronchiques associées aux refroidissements courants. Les nouveaux composés peuvent en outre être utiles pour le traitement d'autres états pour lesquels une réaction entre antigène et anticorps ou une sécrétion excessive de mucosité sont responsables d'une maladie ou favorisent celle-ci, comme il en est pour le rhume des foins, pour certains états de l'oeil par exemple le trachome, pour l'allergie alimentaire comme l'urticaire et l'eczéma atopique et pour les états gastro-intestinaux tels que l'allergie gastro-intestinale spécialement chez l'enfant, notamment l'allergie au lait, outre la colite ulcéreuse.

Aux fins mentionnées ci-dessus, la dose administrée varie évidemment avec la nature du composé, avec le mode d'administration et avec le traitement requis. Cependant, de manière générale, on obtient des résultats satisfaisants en administrant les composés à raison de 0,001 à 50 mg/kg de poids du corps dans l'essai mentionné à l'exemple 27 du brevet anglais n° 1.292.601. Pour l'homme, la dose quotidienne totale indiquée est de 0,01 à 1.000 mg et de préférence de 0,01 à 200 mg, mais plus avantageusement de 1 à 600 mg qu'il est possible d'administrer en plusieurs prises, à raison de 1 à 6 fois par jour, ou bien sous une

300022

forme à dégagement étalé. Ainsi, des formes dosées unitaires se prêtant à l'administration (par inhalation ou par l'oesophage) comprennent 0,01 à 50 mg et de préférence 0,01 à 20 mg, mais plus avantageusement 0,01 à 10 mg du composé, de préférence en 5 mélange avec un véhicule, diluant ou adjuvant solide ou liquide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule I et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables offrent l'avantage d'être plus efficaces sur certains modèles pharmacologiques ou d'avoir un effet de 10 plus longue durée que des composés de structure analogue. En outre, les composés de formule I et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont avantageux par le fait qu'ils interviennent dans la transmission des réflexes et l'inhibition de la 15 sécrétion de mucosité de manière plus efficace que ne le font des composés de structure analogue.

La Demanderesse préfère que, dans la formule des composés, chacun des symboles R^5 , R^6 , R^7 et R^8 , lorsqu'ils représentent des radicaux contenant des atomes de carbone, compte jusqu'à 8 atomes de carbone et de préférence jusqu'à 4 atomes de 20 carbone. Spécifiquement, la Demanderesse préfère que R^5 , R^6 , R^7 et R^8 soient choisis parmi les atomes d'hydrogène, de chlore et de brome et les radicaux méthoxy, propyle, allyle, méthyle, éthyle et hydroxyle. La chaîne $-COCH=CE-O-$ peut être fixée au cycle benzénique en un sens quelconque et en deux positions adjacentes quelconques des substituants R^5 , R^6 , R^7 et R^8 . Cependant, la Demanderesse préfère que cette chaîne soit unie aux positions portant les substituants R^6 et R^7 de manière que l'atome 25 d'oxygène terminal de cette chaîne occupe la position du substituant R^7 . La Demanderesse préfère en outre que E représente 30 un radical carboxyle.

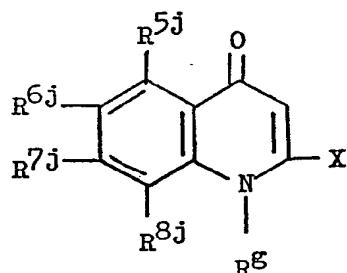
L'invention a également pour objet un procédé pour produire un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule I, suivant lequel on fait réagir un composé de formule:

35

40

866622

5



(Ic)

10 où R⁸ a la signification indiquée précédemment,
 R^{5j}, R^{6j}, R^{7j} et R^{8j} ont les significations indiquées à propos de R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5j}, R^{6j}, R^{7j} et R^{8j} adjacents peuvent représenter une chaîne -O-C(X)=CHCO-.

15 X représente un radical 5-tétrazolyle, un radical (N-tétrazol-5-yl)carboxamido, un radical acide carboxylique (éventuellement estérifié ou salifié), un radical nitrile, un radical halogénure d'acide ou un radical amide, avec un composé contenant un cation pharmaceutiquement acceptable disponible et susceptible de convertir le substituant représenté par X en un sel pharmaceutiquement acceptable d'un radical représenté par E.

20 Des composés propres à convertir le substituant représenté par X en un sel pharmaceutiquement acceptable d'un radical représenté par E sont notamment des composés tels que les bases et les résines échangeuses d'ions qui contiennent des cations pharmaceutiquement acceptables, par exemple des cations sodium, potassium, calcium ou ammonium ou des cations organiques azotés convenables. En règle générale, la Demanderesse préfère former le sel pharmaceutiquement acceptable par réaction de l'acide libre de formule I avec une base appropriée, comme un hydroxyde, carbonate ou bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux en solution aqueuse ou bien par une réaction de double décomposition avec un sel approprié. Lorsqu'on utilise un composé fortement basique, il convient de veiller, par exemple par maintien d'une température suffisamment basse, à ce que le composé de formule I ne subisse pas d'hydrolyse ni d'autre dégradation. Le sel pharmaceutiquement acceptable peut être séparé du mélange de réaction, par exemple, par précipitation en solvant et/ou par élimination du solvant par évaporation, par exemple

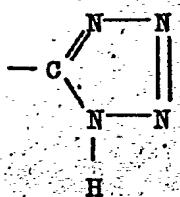
SÉRIE 222

lyophilisation.

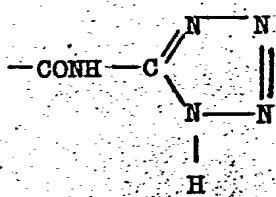
L'invention a en outre pour objet une composition pharmaceutique qui comprend (de préférence à raison de moins de 80% et plus avantageusement de moins de 50% en poids) un composé de formule I ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un véhicule, diluant ou adjuvant pharmaceutiquement acceptable. Des exemples de véhicules, diluants ou adjuvants appropriés sont pour les comprimés, capsules et dragées, la cellulose microcristalline, le phosphate de calcium, la terre de diatomées, un sucre tel que le lactose, le dextrose ou le mannitol, le talc, l'acide stéarique, l'amidon, le bicarbonate de sodium et/ou la gélatine; pour les suppositoires, les huiles et cires naturelles ou durcies et pour les compositions à inhaler, le lactose grossier. Le composé de formule I ou son dérivé pharmaceutiquement acceptable se trouve de préférence sous une forme ayant un diamètre médian en masse de 0,01 à 10 μ . Les compositions peuvent également contenir des agents de conservation, stabilisants et mouillants, des solubilisants, des édulcorants, des colorants et des aromatisants appropriés. Les compositions peuvent, si la chose est désirée, être présentées sous une forme à dégagement étalé. La Demanderesse préfère les compositions à administrer par l'oesophage qui dégagent leur contenu dans le système gastro-intestinal.

Les radicaux 5-tétrazolyle et (N-tétrazol-5-yl)carboxamido précités répondent respectivement aux formules:

30



XVII



XVIII

35

Les radicaux des formules XVII et XVIII peuvent exister sous des formes tautomères et les divers composés tautomères qui en résultent entrent dans le cadre de la définition des composés de formule I.

40 L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples suivants.

866622

EXEMPLE 1.-

Acide 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-di-carboxylique

(a) 4-Acétamido-2-allyloxyacétophénone

5 On agite à la température ambiante pendant 24 heures dans 250 ml de diméthylformamide sec 19,3 g de 4-acétamido-2-hydroxyacétophénone, 12,1 ml de bromure d'allyle et 21,5 g de carbonate de potassium anhydre. On verse le mélange de réaction dans de l'eau et on extrait le produit à l'acétate d'éthyle. On lave soigneusement la solution organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore à siccité. On obtient le produit recherché à raison de 20,5 g sous la forme d'un solide de couleur beige. La structure du composé est confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et la spectroscopie de masse.

10 (b) 4-Acétamido-3-allyl-2-hydroxyacétophénone

15 On chauffe pendant 4 heures à 200-210°C 18,4 g de l'éther allylique ci-dessus. On obtient 17,1 g du composé recherché ayant subi une transposition thermique, sous la forme d'un solide brun. A nouveau, la structure est confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et spectroscopie de masse.

20 (c) 4-Acétamido-2-hydroxy-3-propylacétophénone

25 On dissout 17 g du produit obtenu en (b) dans de l'acide acétique glacial et on hydrogène la solution en présence de catalyseur de Adams jusqu'au terme de l'absorption d'hydrogène. On sépare le catalyseur par filtration sur kieselguhr et on évapore le filtrat pour obtenir 13,0 g d'un solide presque incolore. La structure du produit est confirmée par spectroscopie de masse et spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

30 (d) 7-Acétamido-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyrane-2-carboxylate d'éthyle

35 On ajoute un mélange de 19,3 g (17,9 ml) d'oxalate de diéthyle et de 12,4 g du produit obtenu en (c) ci-dessus dans 100 ml d'éthanol sec à une solution éthanolique agitée d'éthylate de sodium préparée par dissolution de 6,1 g de sodium dans 200 ml d'éthanol sec. On chauffe le mélange de réaction au reflux pendant 3 heures, puis on le verse dans de l'acide chlorhydrique dilué et du chloroforme. On sépare la phase chloroformique, on la lave à l'eau et on la sèche. On en évapore le sol-

3006620

vant pour obtenir un solide brun qu'on dissout dans 300 ml d'éthanol contenant 3 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on chauffe le tout au reflux pendant 1 heure. On verse le mélange de réaction dans de l'eau et on extrait le produit à l'acétate d'éthyle, puis on lave l'extrait avec de l'eau et on le séche. On évapore le solvant pour obtenir 10 g du produit recherché sous la forme d'un solide poisseux dont la structure est confirmée par spectroscopie de masse et spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

10 (e) 7-Amino-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyrane-2-carboxylate d'éthyle

15 On chauffe au reflux pendant 8 heures une solution de 10 g de l'amide obtenu en (d) ci-dessus dans 300 ml d'éthanol contenant 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On dilue le mélange de réaction avec de l'eau et on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait avec de l'eau, on le séche et on en chasse le solvant par évaporation pour obtenir un semi-solide brun foncé. On chromatographie celui-ci sur une colonne de gel de silice avec élution à l'éther pour obtenir 4,8 g du produit recherché dont la structure est confirmée par spectroscopie de masse et spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et qui fond à 84-87°C.

20 (f) 8-Ethoxycarbonyl-2-méthoxycarbonyl-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine

25 On chauffe au reflux pendant 26 heures dans 30 ml d'éthanol 2,0 g de l'aminobenzopyrane obtenu en (e) et 1,24 g (1,01 ml) d'acétylènedicarboxylate de diméthyle. On refroidit le mélange de réaction jusqu'à 0°C et on collecte par filtration le solide jaune brun insoluble qu'on lave avec un peu d'éthanol et qu'on séche de manière à isoler 2,0 g d'un produit qui consiste en un mélange de l'ester fumrique et de l'ester maléique formés par une addition de Michael de l'amine sur l'acétylène.

30 35 40 On ajoute 30 ml d'acide polyphosphorique à 2,0 g de ce mélange d'esters et on chauffe le nouveau mélange au bain de vapeur sous agitation pendant 20 minutes. On verse ensuite le mélange sur de la glace et on agite le nouveau mélange en présence d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique, on la lave à l'eau et on la séche. On évapore le solvant pour obtenir 1,6 g d'un solide jaune orange. Par re-

366620

cristallisation de ce solide dans l'acétate d'éthyle, on obtient le produit recherché sous la forme d'aiguilles oranges légères fondant à 187-188°C.

Analyse pour $C_{20}H_{19}NO_7$

Calculé: C, 62,3; H, 4,9; N, 3,6%

Trouvé : C, 62,0; H, 5,1; N, 3,7%

(g) Acide 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique

On chauffe au reflux pendant 90 minutes 2,5 g du bis-ester ci-dessus en présence de 1,64 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'éthanol et 50 ml d'eau. On verse le mélange dans de l'eau et on acidifie le tout pour faire précipiter un solide gélatineux. On collecte ce solide par filtration, on le chauffe au reflux en présence d'éthanol, puis on sépare par centrifugation 1,4 g du composé recherché fondant à 303-304°C avec décomposition. La structure du produit est confirmée par spectroscopie de masse et spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

(h) 4,6-Dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylate disodique

On chauffe et on agite jusqu'à obtention d'une solution limpide 1,35 g du bis-acide obtenu en (g) ci-dessus et 0,661 g de bicarbonate de sodium dans 150 ml d'eau. On filtre la solution et on lyophilise le filtrat pour obtenir 1,43 g du sel disodique recherché.

Analyse pour $C_{17}H_{11}NO_7Na_2 \cdot 12,5\% H_2O$

Calculé: C, 46,1; H, 3,8; N, 3,15%

Trouvé : C, 46,1; H, 4,0; N, 2,9%

EXEMPLE 2.-

Acide 4,6-dioxo-1-éthyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique

(a) 4-(N-Acetyl-N-éthyl)amino-2-allylacétophénone

On agite pendant 17 heures dans 500 ml de diméthylformamide sec 92,6 g de 4-(N-acetyl-N-éthyl)amino-2-hydroxyacétophénone, 51 ml de bromure d'allyle et 90,4 g de carbonate de potassium anhydre. On verse le mélange de réaction dans de l'eau et on extrait le produit à l'éther. On lave soigneusement la solution organique à l'eau, puis on la séche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore à siccité. On obtient ainsi 102,5 g du composé recherché sous la forme d'une huile. La

300000

structure du produit est confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et spectroscopie de masse.

(b) 4-(N-Acétyl-N-éthyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacétophénone

On chauffe au reflux pendant 3 heures dans 300 ml de diéthylaniline 100,5 g de l'éther allylique obtenu au stade (a). On refroidit le mélange de réaction et on le verse dans de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait le nouveau mélange à l'éther, après quoi on lave l'extrait éthéré avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis avec de l'eau. On extrait la solution organique avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, puis on acidifie l'extrait. On extrait le produit ainsi précipité au moyen d'éther et on sèche l'extrait éthéré sur du sulfate de magnésium. On évapore à siccité la solution éthérée résultante pour obtenir 78,7 g d'une huile jaune brun. Cette huile consiste en un mélange de 4-(N-acétyl-N-éthyl)amino-3-allyl-2-hydroxyacétophénone et de 6-(N-acétyl-N-éthyl)amino-3-allyl-2-hydroxyacétophénone.

On dissout ce mélange dans 500 ml d'éthanol et 20 ml d'acide acétique glacial, puis on hydrogène la solution en présence de catalyseur de Adams jusqu'au terme de l'absorption de l'hydrogène. On sépare le catalyseur par filtration sur kieselguhr et on évapore le filtrat pour obtenir 79,9 g d'une huile brune. Cette huile brune consiste en un mélange et est séparée par chromatographie en phase liquide sous haute pression au moyen d'un mélange 1:1 d'éther et d'éther de pétrole comme solvant pour donner 44,2 g du composé recherché et 23,8 g de 6-(N-acétyl-N-éthyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacétophénone.

(c) 4-N-Ethylamino-3-propyl-2-hydroxyacétophénone

On chauffe au reflux pendant 6 heures 44 g de 4-(N-acétyl-N-éthyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacétophénone dans 100 ml de bromure d'hydrogène à 48% dans de l'acide acétique glacial, 500 ml d'acide acétique glacial et 20 ml d'eau. On verse le mélange de réaction sur de l'eau glacée et on extrait le nouveau mélange dans l'acétate d'éthyle, puis on lave l'extrait avec de l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau avant de le sécher sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant organique à siccité pour obtenir 34 g du composé recherché sous la forme d'une huile rouge. La structure du composé est confirmée par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et la spectroscopie de masse.

366620

(d) 6-Acetyl-1-ethyl-7-hydroxy-4-oxo-8-propyl-4H-carboxylate de méthyle

On chauffe au reflux pendant 17 heures dans 300 ml d'éthanol 17 g de l'amine obtenue en (c) et 11,3 ml d'acétylénedicarboxylate de diméthyle. On refroidit le mélange de réaction et on l'évapore à siccité pour obtenir une huile d'un rouge profond. On chromatographie cette huile sur une colonne de gel de silice avec élution au moyen d'un mélange 1:1 d'éther et d'éther de pétrole pour obtenir 19,1 g de 1-(4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphényl)-N-éthylaminomaléate de diméthyle fondant à 83-87°C.

On chauffe 5 g de l'ester maléique qu'on agite dans 100 ml d'acide polyphosphorique au bain de vapeur pendant 10 minutes. On refroidit le mélange de réaction et on le verse dans un mélange d'eau et de glace, ainsi que d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique, on la lave avec de l'eau et on la séche sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant jusqu'à siccité pour obtenir un solide jaune pâle. On purifie ce produit par chromatographie en phase liquide sous haute pression pour isoler 2,6 g du composé recherché fondant à 121-123°C.

Analyse pour $C_{18}H_{21}NO_5$

Calculé: C, 65,3; H, 6,34; N, 4,23%

Trouvé : C, 65,5; H, 6,6; N, 4,2%

On obtient le 6-acétyl-1-éthyl-5-hydroxy-4-oxo-4H-quinoléine-2-carboxylate de méthyle après purification sous la forme d'un solide jaune pâle, à raison de 100 mg.

(e) 4,6-Dioxo-1-éthyl-10-propyl-4H-6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylate de diéthyle

On ajoute 1,0 g de l'hydroxycétone obtenue en (d) et 3,3 ml d'oxalate de diéthyle dans 25 ml de diméthylformamide sec à 0,581 g d'hydrure de sodium à 50% lavé à l'éther dans 20 ml de diméthylformamide sec, puis on agite le mélange de réaction pendant 4 heures. On verse ensuite le mélange dans de l'eau, on acidifie le nouveau mélange et on l'extract à l'acétate d'éthyle, puis on lave l'extrait avec de l'eau et on le séche sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant à siccité pour obtenir une huile qu'on dissout dans 100 ml d'éthanol et qu'on additionne de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe la solution au reflux pendant 30 minutes, on la refroidit, on la verse dans de l'eau et on

3036022

extrait le nouveau mélange à l'acétate d'éthyle, puis on lave l'extrait avec de l'eau et on le sèche sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant jusqu'à siccité pour obtenir une huile qu'on fait se solidifier par trituration en présence d'éther de pétrole bouillant dans l'intervalle de 40 à 60°C de manière à en isoler 1,2 g. La structure du composé est confirmée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

5 (f) Acide 4,6-dioxo-1-éthyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique

10 On chauffe au reflux pendant 4 heures 1,0 g du bis-ester ci-dessus et 0,787 g de bicarbonate de sodium dans 85 ml d'éthanol et 32 ml d'eau. On verse le mélange de réaction dans de l'eau, on acidifie le nouveau mélange et on collecte par filtration le précipité qu'on sèche. On purifie le produit par trituration en présence d'éthanol à l'ébullition, puis à deux reprises en présence d'acétone à l'ébullition. Après chaque trituration, on centrifuge le mélange et on élimine le liquide surnageant par décantation. On sèche le solide résiduel pour obtenir 0,547 g du diacide recherché, sous la forme d'une poudre jaune fondant à 298-300°C avec décomposition.

20 Analyse pour $C_{19}H_{17}NO_7$

Calculé : C, 61,5 ; H, 4,6; N, 3,79%

Trouvé : C, 61,3 ; H, 5,0; N, 3,6%

25 (g) 4,6-Dioxo-1-éthyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylate disodique

30 On fait réagir avec 1,82 g de bicarbonate de sodium 4,098 g du diacide obtenu ci-dessus en suspension dans 100 ml d'eau. On filtre la solution résultante et on ajoute de l'acétone au filtrat jusqu'au terme de la précipitation du produit. On sépare alors par filtration le sel disodique recherché qu'on sèche de manière à isoler 3,39 g d'une poudre jaune pâle.

35 Analyse pour $C_{19}H_{15}NNa_2O_7$ (6,9% de H_2O)

Calculé : C, 51,1; H, 4,1; N, 3,1%

Trouvé : C, 51,1; H, 4,3; N, 3,0%

35 EXEMPLE 3.-

On peut également obtenir les composés ci-après en appliquant les modes opératoires décrits plus haut:

(i) l'acide 5-éthyl-4,8-dioxo-10-propyl-4H,8H-pyrano[2,3-h]quinoléine-2,6-dicarboxylique;

40 (ii) l'acide 4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]quinoléine-2,8-

000022

dicarboxylique;

(iii) 1'acide 10-bromo-4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

5 (iv) 1'acide 5-hydroxy-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano-[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

(v) 1'acide 4,9-dioxo-4H,9H-pyrano[2,3-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

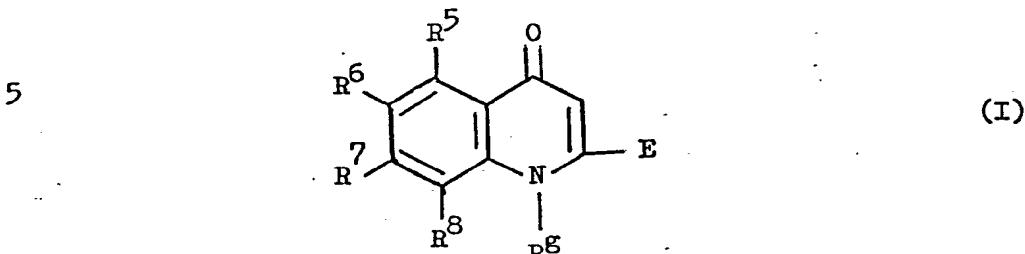
(vi) 1'acide 4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]quinoléine-2,8-di[N-(tétrazol-5-yl)]carboxamide;

10 (vii) la 10-bromo-4,6-dioxo-2,8-di(tétrazol-5-yl)-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine.

000022

REVENDEICATIONS

1.- Procédé de production d'un composé de formule:



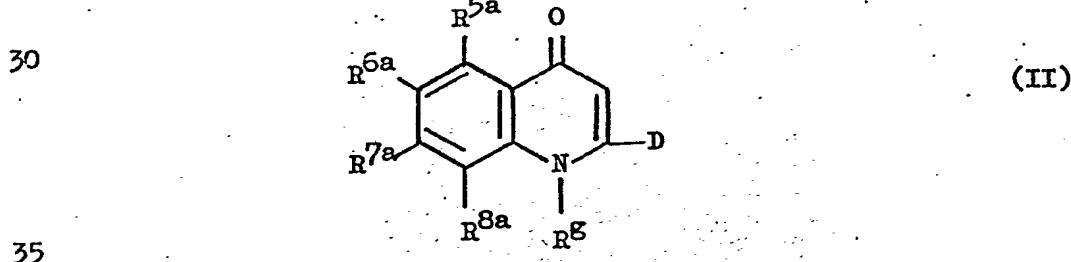
10

où deux des symboles R^5 , R^6 , R^7 et R^8 adjacents forment une chaîne $-COCH=CE-O-$ et chacun des autres de ces symboles, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxyle, alkyle, alkényle ou alkoxy ou bien un radical $-NR^1R^2$ où chacun des symboles R^1 et R^2 , identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 R^8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou phénylalkyle, et

20 E représente un radical carboxyle, 5-tétrazolyle ou (N-tétrazol-5-yl)carboxamido, ou d'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que:

25 (a) on prépare un composé de formule I où E représente un radical carboxyle par hydrolyse ou oxydation sélective d'un composé de formule:



35

où R^8 a la signification indiquée précédemment,
 R^5a , R^6a , R^7a et R^8a ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^5a , R^6a , R^7a et R^8a adjacents peuvent représenter une

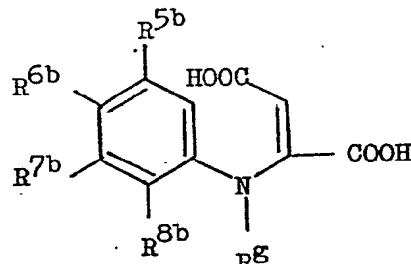
666622

chaîne de formule $-\text{COCH}=\text{C}(\text{D}^1)\text{O}-$, et

D et/ou D^1 représentent des radicaux hydrolysables ou oxydables en radicaux carboxyle, l'autre éventuel de ces symboles représentant un radical carboxyle,

5 (b) on prépare un composé de formule I où E représente un radical hydroxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule:

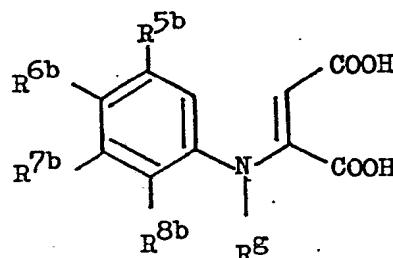
10



(III)

15

ou



(IV)

20

25

où R^8 a la signification indiquée précédemment et

R^5b , R^6b , R^7b et R^8b ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^5b , R^6b , R^7b et R^8b adjacents peuvent représenter un atome d'hydrogène et un radical $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CH}-\text{COOH}$,

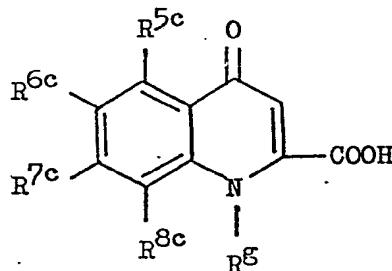
30 (c) on prépare un composé de formule I où E représente un radical carboxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule:

35

40

366622

5



(V)

10 où R^8 a la signification indiquée précédemment, et
 R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} adjacents ne forment pas une chaîne $-COCH=C(COOH)-O$, mais représentent la paire de radicaux:

15 (i) $-COCH_2CO-COR''$ ou $-COCH=C(COOH)-NL^1L^2$, ou un dérivé convenable d'un tel radical, et $-OM$ ou un atome d'halogène ou bien

(ii) $-H$ et $-O-C(COR'')=CH-COR''$

10 R'' représentant un radical $-OM$ ou un radical hydrolysable en un tel radical,

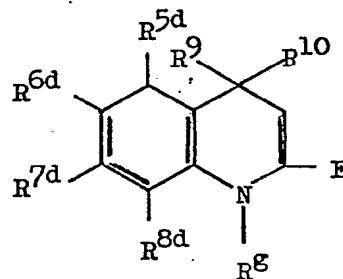
chacun des symboles L^1 et L^2 identiques ou, différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical aryle ou alkyle ou bien ces symboles formant ensemble une chaîne alkylène saturée ou non, et

25 M représentant un atome d'hydrogène ou de métal alcalin, après quoi, si la chose est nécessaire ou désirée, on hydrolyse le radical $-COR''$ pour former un radical $-COOM$,

(d) on convertit en un composé correspondant de formule I un composé ou ester de composé de formule:

30

35



(VI)

40

où R^8 et E ont les significations indiquées précédemment, et R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} et R^{8d} ont les significations indiquées à pro-

666600

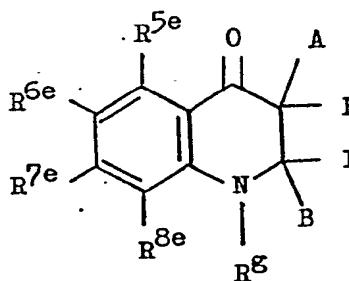
pos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} et R^{8d} adjacents peuvent représenter la chaîne $-C(R^9R^{10})=CE-0-$,

au moins l'une des paires de radicaux R^9 et R^{10} représente 5 un radical $=S$ ou bien une chaîne $-S(CH_2)_nS-$ où n représente 2 ou 3, cependant que l'autre paire de radicaux R^9 , R^{10} peut représenter un radical $=O$,

(e) on élimine sélectivement les radicaux A et B d'un composé ou ester de composé de formule:

10

15



(VII)

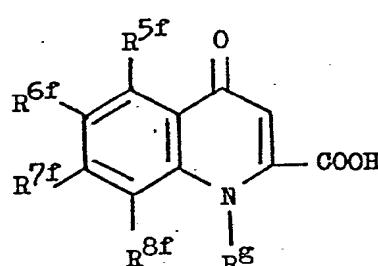
où R^g et E ont les significations indiquées précédemment, 20 R^{5e} , R^{6e} , R^{7e} et R^{8e} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5e} , R^{6e} , R^{7e} et R^{8e} adjacents peuvent représenter une chaîne $-COCHA-CBE-0-$, et

dans au moins l'une des paires de symboles A et B, tant A que 25 B représentent un atome d'hydrogène ou bien l'un des symboles A et B représente un atome d'hydrogène et l'autre un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, cependant que dans l'autre paire de symboles A et B peuvent représenter ensemble une double liaison,

(f) on prépare un composé de formule I où E représente 30 un radical carboxyle par cyclisation d'un composé ou ester de composé de formule:

35

40



(VIII)

666622

où R⁵ a la signification indiquée ci-dessus, et R^{5f}, R^{6f}, R^{7f} et R^{8f} ont les significations indiquées à propos de R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ ci-dessus, si ce n'est que deux des symboles R^{5f}, R^{6f}, R^{7f} et R^{8f} adjacents, plutôt que de représenter une chaîne -COCH=C(COOH)-O-, représentent la paire de radicaux -COCH(SOR¹⁰)-CH(OH)-COOR", et OM,

R" et M ayant les significations indiquées précédemment, et R¹⁰ représentant un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone,

10 (g) on prépare un composé de formule I où E représente un radical 5-tétrazolyle par réaction du composé correspondant de formule I où E représente un radical cyano, avec un azide dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction ou bien

15 (h) on prépare un composé de formule I où E représente un radical (N-tétrazol-5-yl)carboxamido par réaction avec le 5-aminotétrazole du composé correspondant de formule I où E représente un radical carboxyle ou bien un radical halogénure d'acide, ester ou anhydride mixte,

20 après quoi, si la chose est nécessaire ou désirée, on hydrolyse l'ester du composé de formule I et/ou on convertit le composé de formule I en un dérivé pharmaceutiquement acceptable.

2.- Procédé suivant la partie (a) de la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule D représente un radical ester, amide ou nitrile et on effectue l'hydrolyse dans des conditions modérément basiques ou dans des conditions acides.

3.- Procédé suivant la partie (a) de la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule D représente un radical alkyle, aralkényle, acyle ou formyle et le procédé comprend une oxydation.

4.- Procédé suivant la partie (a) de la revendication 1 ou suivant la revendication 3, caractérisé en ce que dans la formule D représente un radical alkyle et on effectue l'oxydation au moyen de dioxyde de sélénium.

35 5.- Procédé suivant la partie (b) ou (c) (ii) de la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en milieu anhydre en présence d'un agent de déshydratation.

6.- Procédé suivant la partie (b) de la revendication 1, caractérisé en ce qu'on cyclise un composé de formule III par chauffage à une température élevée.

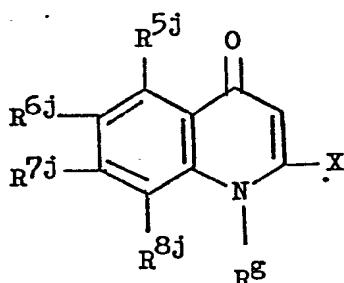
33:66:00

7.- Procédé suivant la partie (c)(i) de la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule l'un de deux symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} adjacents représente un radical $-OM$ et on effectue la cyclisation en milieu acide à une température de 20 à 150°C.

55 8.- Procédé suivant la partie (c)(i) de la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule l'un de deux symboles R^{5c} , R^{6c} , R^{7c} et R^{8c} adjacents représente un atome d'halogène et on effectue la réaction dans un solvant polaire 10 à haut point d'ébullition, en présence d'une base forte.

9.- Procédé de production d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule 1 comme défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule:

15



(Ic)

20

où R^8 a la signification indiquée précédemment,

25 R^{5j} , R^{6j} , R^{7j} et R^{8j} ont les significations indiquées à propos de R^5 , R^6 , R^7 et R^8 dans la revendication 1, si ce n'est que deux des symboles R^{5j} , R^{6j} , R^{7j} et R^{8j} adjacents peuvent représenter une chaîne $-O-C(X)=CHCO-$, et

30 X représente un radical 5-tétrazolylique, un radical (N-tétrazol-5(yl)carboxamido, un radical acide carboxylique (éventuellement estérifié ou salifié), un radical nitrile, un radical halogénure d'acide ou un radical amide, avec un composé contenant un cation pharmaceutiquement acceptable disponible et susceptible de convertir le substituant représenté par X en un sel pharmaceutiquement acceptable d'un radical représenté par E .

35 10.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que dans les formules, chacun des radicaux représentés par R^5 , R^6 , R^7 et R^8 , lorsqu'ils contiennent des atomes de carbone, en compte jusque 8.

40

11.- Procédé suivant la revendication 10, caractérisé

en ce que dans les formules chacun des radicaux représentés par R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸, lorsqu'ils comprennent des atomes de carbone, en compte jusque 4.

12.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que dans les formules R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent des substituants choisis parmi les atomes d'hydrogène, de chlore et de brome et les radicaux méthoxy, propyle, allyle, méthyle, éthyle et hydroxyle.

13.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que dans les formules E représente un radical carboxyle.

14.- Procédé suivant la revendication 1, en substance comme décrit ci-dessus.

15. 15.- Procédé suivant la revendication 1, en substance comme décrit ci-dessus avec référence à l'un quelconque des exemples.

16.- Composé de formule I comme défini à la revendication 1 et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, préparé par un procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes.

17.- Composé de formule I comme défini à la revendication 1 et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables.

18.- Composé suivant la revendication 17, dans la formule duquel chacun des radicaux représentés par R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸, lorsqu'ils comprennent des atomes de carbone, en compte jusque 8.

19.- Composé suivant la revendication 18, dans la formule duquel chacun des radicaux représentés par R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸, lorsqu'ils comprennent des atomes de carbone, en compte jusque 4.

20. 20.- Composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 19, dans la formule duquel la chaîne -COCH=CE-O- est fixée aux positions occupées par les symboles R⁶ et R⁷, l'atome d'oxygène terminal de la chaîne étant uni à la position occupée par R⁷.

21.- Composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 20, dans la formule duquel R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent des substituants choisis parmi les atomes d'hydrogène, de chlore et de brome et les radicaux méthoxy, propyle, allyle, méthyle, éthyle et hydroxyle.

366600

22.- Composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 21, dans la formule duquel E représente un radical carboxyle.

23.- L'acide 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]-5 quinoléine-2,8-dicarboxylique.

24.- L'acide 4,6-dioxo-1-éthyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique.

25.- L'acide 5-éthyl-4,8-dioxo-10-propyl-4H,8H-pyrano[2,3-h]quinoléine-2,6-dicarboxylique.

10 26.- L'acide 4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]quinoléine-2,8-dicarboxylique.

27.- L'acide 10-bromo-4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]-quinoléine-2,8-dicarboxylique.

15 28.- L'acide 5-hydroxy-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique.

29.- L'acide 4,9-dioxo-4H,9H-pyrano[2,3-g]quinoléine-2,7-dicarboxylique.

30.- Le 4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]quinoléine-2,8-di[N-(tétrazol-5-yl)]carboxamide.

20 31.- La 10-bromo-4,6-dioxo-2,8-di-(tétrazol-5-yl)-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine.

32.- L'ester éthylique d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 31.

25 33.- Le sel de sodium d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 31.

34.- Composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 33, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme ayant un diamètre médian en masse de 0,01 à 10 μ .

30 35.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 34 en combinaison avec un véhicule, diluant ou adjuvant pharmaceutiquement acceptable.

35 36.- Composition suivant la revendication 35, caractérisée en ce qu'elle comprend moins de 80% en poids d'agent actif.

37.- Composition, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de doses unitaires contenant 0,01 à 50 mg d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 17 à 34 comme agent actif.

40 38.- Composition suivant la revendication 37, caractérisée

366622

dicarboxylique;

(iii) l'acide 10-bromo-4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

(iv) l'acide 5-hydroxy-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano-[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

(v) l'acide 4,9-dioxo-4H,9H-pyrano[2,3-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique;

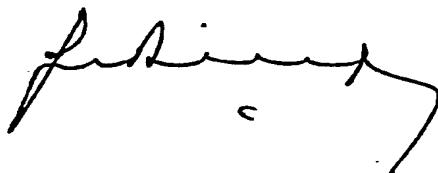
(vi) l'acide 4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]quinoléine-2,8-di[N-(tétrazol-5-yl)]carboxamide;

10 (vii) la 10-bromo-4,6-dioxo-2,8-di(tétrazol-5-yl)-4H,6H-pyrano[3,2-g]quinoléine.

Bruxelles, le 2 mai 1978

P.Pon. de FISONS LIMITED

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.



OFFICE KIRKPATRICK

- FONDÉ EN 1862 -

CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

SERVICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
QUAI DE MECHELEN, 4 - 1040 BRUXELLES

- 1 - 8 - 1978

Br. 692/78

866622

ENTREE .

108
108631

NOTE D'INFORMATION

La société : FISONS LIMITED, titulaire de la demande de brevet n° 187.322 introduite le 2 mai 1978, pour : "Nouvelles pyranoquinoléinones" signale les erreurs matérielles suivantes dans le mémoire descriptif déposé à l'appui de cette demande de brevet :

- Page 13, la ligne 21 doit se lire : "où R^g a la signification indiquée ci-dessus et où R^{5h}, R^{6h}, R^{7h} et R^{8h} ont les significations indiquées...."
- Page 16, ligne 39 : "de 1 à 600 mg" doit se lire : "de 1 à 60 mg"
- Page 17, ligne 17: " chacun des symboles R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸" doit se lire : "chacun des symboles R^g , R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸"

La soussignée n'ignore pas qu'aucun document joint au dossier d'un brevet d'invention ne peut être de nature à apporter, soit à la description, soit aux dessins, des modifications de fond et déclare que le contenu de cette note n'apporte pas de telles modifications et n'a d'autre objet que de signaler une ou plusieurs erreurs matérielles.

Elle reconnaît que le contenu de cette note ne peut avoir pour effet de rendre valable totalement ou partiellement le brevet qui sera accordé sur la demande de brevet précitée, si celui-ci ne l'était pas en tout ou en partie en vertu de la législation actuellement en vigueur.

Elle autorise l'Administration à joindre cette note au dossier du brevet et à en délivrer photocopie.

Bruxelles, le 31 juillet 1978

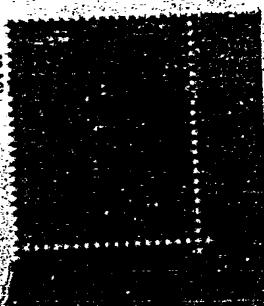
FISONS LIMITED

par procuration

OFFICE KIRKPATRICK, G. C. PLUCKER

DG/JL

à Monsieur le Ministre des
Service de la Proprié
Bruxelles.



108

8

NOTE JOINTE AU DOSSIER
DU BREVET

N° 24-8-1978
866622